

**SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE****GILENYA** (fingolimod), modulateur des récepteurs à la sphingosine 1-phosphate**Progrès thérapeutique mineur  
dans les formes très actives de sclérose en plaques récurrente-rémittente****L'essentiel**

- ▶ GILENYA, administré par voie orale, est indiqué dans les formes très actives de sclérose en plaques (SEP) récurrente-rémittente.
- ▶ Ces indications sont très restreintes, du fait des réserves émises sur la tolérance du produit.
- ▶ Les données ne permettent pas de préciser sa place dans la stratégie thérapeutique des formes très actives de SEP.

**Stratégie thérapeutique**

Deux immunosuppresseurs étaient déjà indiqués comme traitement de fond dans les formes très actives de SEP, sans que l'on puisse encore mesurer leur impact réel sur l'évolution naturelle de la maladie.

- La mitoxantrone (ELSEP) est indiquée dans les formes agressives de SEP récurrente-rémittente ou secondairement progressive. Le risque hématologique à court terme (neutropénie) et à long terme (leucémies) nécessite une surveillance régulière. La mesure régulière de la fraction d'éjection ventriculaire gauche est également nécessaire.
- Le natalizumab (TYSABRI) est indiqué dans les formes très actives de SEP récurrente-rémittente : forme très active malgré un traitement par interféron bêta complet et bien conduit (habituellement pendant au moins un an) ; ou forme sévère et d'évolution rapide.

Des réactions d'hypersensibilité, parfois systémiques et graves, sont rapportées ; elles surviennent généralement pendant la perfusion de TYSABRI ou dans l'heure qui la suit. Les patients doivent en outre être surveillés à intervalles réguliers, afin de détecter une infection opportuniste et notamment (par une IRM annuelle) une leuco-encéphalite multifocale progressive, dont les premiers symptômes peuvent être difficiles à différencier de ceux d'une poussée de SEP.

- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**

GILENYA est le troisième immunosuppresseur autorisé dans les formes très actives de SEP récurrente-rémittente. Les données cliniques ne permettent pas de préciser sa place dans la stratégie thérapeutique, notamment par rapport à celle de TYSABRI, qui a les mêmes indications.

**Données cliniques**

- Une étude a comparé le fingolimod au placebo chez des patients ayant une SEP récurrente-rémittente, avec au moins une poussée au cours de l'année précédant l'inclusion, ou au moins deux poussées dans les deux ans précédant l'inclusion.

Après 2 ans de traitement, avec fingolimod 1,25 mg, fingolimod 0,5 mg ou placebo, le taux annualisé de poussées a été respectivement de 0,16, 0,18 et 0,40. Le pourcentage de patients indemnes de poussées a été de 75 %, 70 % et 46 % et le pourcentage de patients sans progression du handicap confirmée à 12 semaines a été estimé à 83 %, 82 % et 76 %.

- Une étude a comparé le fingolimod à l'interféron  $\beta$ 1a intra-musculaire chez des patients ayant une SEP récurrente-rémittente avec au moins une poussée au cours de l'année précédant l'inclusion ou au moins deux dans les deux ans précédant l'inclusion. La majorité des patients (57 %) avaient antérieurement reçu de l'interféron  $\beta$  ou de l'acétate de glatiramère, et 75 % d'entre eux avaient reçu l'un de ces deux traitements dans les 3 mois précédant l'inclusion dans l'étude.  
Après 1 an de traitement avec fingolimod 1,25 mg, fingolimod 0,5 mg ou interféron  $\beta$ 1a, le taux annualisé de poussées a été respectivement de 0,20, 0,16 et 0,33. Le pourcentage de patients indemnes de poussées a été de 80,5 %, 82,5 % et 70 % et le pourcentage de patients sans progression du handicap a été estimé à 93 %, 94 % et 92 %.
- L'efficacité du fingolimod à la posologie de 0,5 mg/j, recommandée par l'AMM, est supérieure à celle du placebo sur le taux annualisé des poussées, supériorité plus modérée sur la progression du handicap.  
Par rapport à l'interféron  $\beta$ , la supériorité du fingolimod est modeste sur le taux de poussées. Les pourcentages de patients sans progression du handicap ne diffèrent pas.  
Les patients inclus dans ces études, ayant des formes peu sévères de la maladie, ne correspondent pas à la population de l'indication de GILENYA retenue par l'AMM, population restreinte aux formes très actives de SEP récurrente-rémittente compte tenu des réserves émises sur la tolérance du produit.
- Une réduction du taux de lymphocytes périphériques d'au moins 70 % est observée sous fingolimod.  
Le risque de bradyarythmie, incluant des blocs auriculo-ventriculaires, observé lors d'une première administration du produit, nécessite que cette administration soit effectuée sous surveillance médicale étroite.  
Les risques d'infection sévère (augmentant avec la durée du traitement), d'œdème maculaire et d'élévation des enzymes hépatiques justifient une surveillance particulière pendant le traitement.  
Seules des données de tolérance à plus long terme pourront permettre d'évaluer le risque cancérigène du fingolimod. Compte tenu de son potentiel tératogène, une grossesse devra être évitée pendant le traitement.

## Conditions particulières de prescription

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière semestrielle.

Prescription réservée aux spécialistes en neurologie.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. La première administration doit être effectuée en milieu hospitalier.

## Intérêt du médicament

- Le service médical rendu\* par GILENYA est important.
- GILENYA apporte une amélioration du service médical rendu\*\* mineure (ASMR IV). dans la prise en charge des patients.
- Avis favorable au remboursement en ville et à la prise en charge à l'hôpital.

\* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale.

\*\* L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».

